

総合失調症モデル動物におけるニコチン投与による 行動障害の改善にはセロトニン神経系が関与する

著者	内海 修
号	82
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3065号
URL	http://hdl.handle.net/10097/62486

氏 名	うちうみ おさむ 内海 修
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学 位 論 文 題 目	統合失調症モデル動物におけるニコチン投与による行動障害の改善にはセロトニン神経系が関与する
論文審査委員	主査 教授 曾良 一郎 教授 大隅 典子 教授 森 悦朗

論 文 内 容 要 旨

【背景】統合失調症においてニコチン性神経伝達の機能的変化が示唆され、またニコチンあるいはニコチン作動薬によりその症状が改善されることが報告されている。加えて上述の患者においては健常者に比して有意に高い喫煙率を示すため、このことから本現象はニコチンを摂取することによるセルフメディケーションに起因する可能性が推測されている。

【目的】統合失調症モデル動物であるドーパミントランスポーター (DAT) ノックアウト (KO) マウスを用い、新奇環境下における移所運動量の顕著な亢進・多動にみられる行動障害や、認知機能障害を反映すると考えられる生理学的指標の一つであるプレパルス・インヒビション (PPI) 障害を指標とし、ニコチンの薬理作用と作用機序の検討をおこなうことによって行動異常改善作用のメカニズムについて検証する。

【方法】野生型マウスと DAT KO マウスを用い、濃度を振り分けたニコチン水溶液を腹腔内に投与し、その後 1 時間移所運動量を測定した。次に DAT KO マウスの移所運動量の変化を指標として、各種受容体拮抗薬ならびにニコチンの移所運動量に対する薬理作用を評価した。続いて野生型マウスと DAT 欠損マウスに対してニコチン投与によるプレパルス・インヒビション (PPI) への効果を測定することにより、認知・情報処理に関わる薬理作用を検討した。加えて、各種ニコチン性アセチルコリン受容体 (nACh) 受容体拮抗薬、または 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬を用いることでニコチンの薬理機序を評価した。さらに 5-HT_{1A} 受容体作動薬・拮抗薬を用いて 5-HT_{1A} 受容体機能の認知・情報処理に関わる薬理作用を検討した。

【結果】ニコチン急性投与後の運動量は、野生型マウスでは統計的に変化がなかった。DAT KO マウスにみられた著しく高い移所運動量はニコチン投与により有意な減少を示した。また、その移所運動量低下は非選択的ニコチン性アセチルコリン (nACh) 受容体拮抗薬メカミラミンまたはセロトニン (5-HT) 1A 受容体拮抗薬 WAY100635 前投与により有意に妨げられた。野生型マウスではニコチンと生理食塩水による PPI への効果に統計的有意差は見られなかった。DAT KO マウスではニコチン投与によって PPI 障害に有意な回復効果が見られた。この回復効果は選択的 $\alpha 7$ nACh 受容体拮抗薬メチルリカコニチンおよび 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬 WAY100635 前投与によって有意に妨げられた。また選択的 5-HT_{1A} 受容体作動薬 DPAT 投与により DAT KO マウスの PPI 障害は回復した。その効果は 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬 WAY100635 前投与によって有意に拮抗された。

【結論】DAT KO マウスにおけるニコチン投与による運動量の劇的な低下は非選択的 nACh 受容体阻害薬前投与によって拮抗されたことから、nACh 受容体を介して生じていることが支持された。また、5-HT_{1A} 受容体拮抗薬の前投与によってもニコチン投与によって生じた移所運動

量低下をブロックすることから、ニコチン投与によって生じる DAT KO マウスの移所運動量低下に何らかの形で 5-HT 神経系、とくに 5-HT_{1A} 神経系システムが関与しうることを示唆する。また、ニコチンにより DAT KO マウスの呈する PPI 障害は有意に改善され、 $\alpha 7$ nACh 受容体を介していることが示された。さらにこの効果には 5-HT_{1A} 受容体が関与しうることを示唆された。この 5-HT_{1A} 受容体の関与は、5-HT_{1A} 受容体作動薬 DPAT 投与による PPI 障害の回復からも支持される。結論として、ニコチン投与は 5-HT_{1A} レセプターを内包したメカニズムによって統合失調症における認知機能障害を改善しうる可能性を有することを示唆する。加えて、5-HT_{1A} レセプター作動薬は統合失調症患者の治療において、さらなる潜在的な有益性を持ちうることを支持される。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目統合失調症モデル動物におけるニコチン投与による行動障害の改善には.....
.....セロトニン神経系が関与する.....

所属専攻・分野名 医科学専攻 精神・神経生物学 分野

学籍番号 氏名 内海 修

統合失調症においてニコチン性神経伝達の機能的変化が示唆され、またニコチンあるいはニコチン作動薬によりその症状が改善されることが報告されている。加えて上述の患者においては健常者に比して有意に高い喫煙率を示すため、このことから本現象はニコチンを摂取することによるセルフメディケーションに起因する可能性が推測されている。統合失調症モデル動物であるドーパミントランスポーター（DAT）ノックアウト（KO）マウスを用い、新奇環境下における移所運動量の顕著な亢進・多動にみられる行動障害や、認知機能障害を反映すると考えられる生理学的指標の一つであるプレパルス・インヒビション（PPI）障害を指標とし、ニコチンの薬理作用と作用機序の検討をおこなうことによって行動異常改善作用のメカニズムについて検証した。

ニコチン急性投与後の運動量は、野生型マウスでは統計的に変化がなかった。DAT KO マウスにみられた著しく高い移所運動量はニコチン投与により有意な減少を示した。また、その移所運動量低下は非選択的ニコチン性アセチルコリン（nACh）受容体拮抗薬メカミラミンまたはセロトニン（5-HT）1A 受容体拮抗薬 WAY100635 前投与により有意に妨げられた。野生型マウスではニコチンと生理食塩水による PPI への効果に統計的有意差は見られなかった。DAT KO マウスではニコチン投与によって PPI 障害に有意な回復効果が見られた。この回復効果は選択的 $\alpha 7$ nACh 受容体拮抗薬メチルリカコニチンおよび 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬 WAY100635 前投与によって有意に妨げられた。また選択的 5-HT_{1A} 受容体作動薬 DPAT 投与により DAT KO マウスの PPI 障害は回復した。その効果は 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬 WAY100635 前投与によって有意に拮抗された。

DAT KO マウスにおけるニコチン投与による運動量の劇的な低下は非選択的 nACh 受容体阻害薬前投与によって拮抗されたことから、nACh 受容体を介して生じていることが支持された。また、5-HT_{1A} 受容体拮抗薬の前投与によってもニコチン投与によって生じた移所運動量低下をブロックすることから、ニコチン投与によって生じる DAT KO マウスの移所運動量低下に何らかの形で 5-HT 神経系、とくに 5-HT_{1A} 神経系システムが関与しうることを示唆する。また、ニコチンにより DAT KO マウスの呈する PPI 障害は有意に改善され、 $\alpha 7$ nACh 受容体を介していることが示された。本研究により 5-HT_{1A} 受容体を介したメカニズムによって統合失調症における認知機能障害を改善しうる可能性が示唆された。よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。